

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

POWERED BY **Dialog**

Anti hypertensive pharmaceutical prepn. - contains dihydro-dimethyl-nitrophenylmethoxy carbonyl-pyridine derivs. as active agent
Patent Assignee: TOKYO TANABE CO

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 62221626	A	19870929	JP 8660625	A	19860320	198744	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 8660625 A (19860320)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 62221626	A		7		

Abstract:

JP 62221626 A

Compsn. for pharmaceutical prepn. which contains 1,4-dihydro-2,6-dimethyl -4-(3-nitrophenyl)-3-methoxy carbonylpyridine-5-carbonate 6-(5-phenyl-3-pyrazoriloxo) -hexylester (CV-159), water-soluble high mol.wt. base and pH-dependent base. If desired, surfactant is added to the compsn. As water-soluble high molecular wt. bases polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl alcohol and polyethylene glycol are usable. As pH-dependent bases metacrylatemethyl copolymer, hydroxypropylmethyl cellulosephthalate, hydroxypropylmethyl celluloseacetate phthalate, cellulose acetatephthalate, methacrylate, acrylatemethyl copolymer and carboxymethyl ethylcellulose are usable.

USE/ADVANTAGE - The cpd. (CV-159) has an antihypertensive effect and the formula (I) is as follows. In oral admin. the absorption of this cpd. from digestive tube is not good. When administered in the compsn. form, this cpd. absorbed efficiently and bioavailability is increased. By addn. of water-soluble high mol.wt. cpds. this cpd. (CV-159) is absorbed quickly. By addn. of pH-dependent bases the absorption becomes slow. By changing the mixing ratio of the water-soluble base and the pH-dependent base the absorption property of this compsn. can be controlled.

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 7314533

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-221626

⑬ Int. Cl.

A 61 K 31/455
47/00

識別記号

3 3 2
3 3 8

庁内整理番号

7252-4C
C-6742-4C
C-6742-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)9月29日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 1, 4-ジヒドロピリジン化合物の製剤用組成物

⑯ 特 願 昭61-60625

⑰ 出 願 昭61(1986)3月20日

⑱ 発 明 者 今 井 高 博 東京都世田谷区下馬6丁目29番1号 東京田辺製薬株式会社世田谷寮内

⑲ 発 明 者 林 下 和 三 埼玉県北葛飾郡鷺宮町桜田3丁目4番3-502

⑳ 発 明 者 松 下 智 久 東京都世田谷区下馬6丁目29番1号 東京田辺製薬株式会社世田谷寮内

㉑ 発 明 者 深 町 隆 川口市大字安行慈林1, 128番地の10

㉒ 出 願 人 東京田辺製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目7番地3

㉓ 代 理 人 弁理士 松山 直行

明 細 書

1. 発明の名称

1, 4-ジヒドロピリジン化合物の製剤用組成物

2. 特許請求の範囲

(1). 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-メトキシカルボニル-ピリジン-5-カルボン酸6-(5-フェニル-3-ピラゾリルオキシ)-ヘキシルエステル(以下CV-159と謂う。)と、水溶性高分子基剤又はpHに依存して溶解する高分子基剤(以下pH依存性基剤と謂う。)、所望によってはさらに界面活性剤を配合することを特徴とするCV-159の製剤用組成物。

(2). CV-159と水溶性高分子基剤、所望によっては界面活性剤を配合することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(3). CV-159とpH依存性基剤、所望によっては界面活性剤を配合することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(4). 水溶性高分子基剤がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ

ピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコール(分子量2,000以上)よりなる群から選ばれた1種又は2種以上である特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(5). pH依存性基剤がメタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー及びカルボキシメチルエチルセルロースよりなる群から選ばれた1種又は2種以上である特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(6). 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-メトキシカルボニル-ピリジン-5-カルボン酸6-(5-フェニル-3-ピラゾリルオキシ)-ヘキシルエステル(以下CV-159と謂う。)と水溶性高分子基剤、所望によっては界面活性剤を配合してなる組成物と、CV-159とpHに依存して溶解

する高分子基剤(以下pH依存性基剤と謂う。)、
 所望によっては界面活性剤を配合してなる組成物
 とを混合して成るCV-159の製剤用組成物。

(7).水溶性高分子基剤がポリビニルピロリドン、
 ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ
 ピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリ
 ビニルアルコール及びポリエチレングリコール
 (分子量 2,000以上)よりなる群から選ばれた1
 種又は2種以上である特許請求の範囲第(6)項記
 載の組成物。

(8).pH依存性基剤がメタアクリル酸・メタアクリ
 ル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチ
 ルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメ
 チルセルロースアセテートフタレート、セルロー
 スアセテートフタレート、メタアクリル酸・アク
 リル酸エチルコポリマー及びカルボキシメチルエ
 チルセルロースよりなる群から選ばれた1種又は
 2種以上である特許請求の範囲第(6)項記載の組
 成物。

3. 発明の詳細な説明

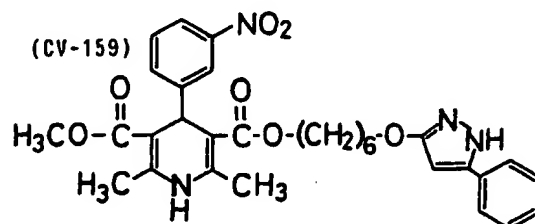
一方、本発明組成物の薬効成分であるCV-159は
 持続性のある血圧降下作用を有する新しいタイプ
 の1,4-ジヒドロピリジン化合物として本出願人によ
 って特許出願された(特開昭 58-131982号公報
 中製造例1記載の化合物)ものであるが、経口投
 与において消化管からの吸収が不十分であるため、
 さらに、本出願人はバイオアベイラビリティを
 改善したCV-159の無定形単粒粉末製剤の特許出願
 を行なった(特開昭60-139888号公報)。しかし
 ながら、CV-159の製剤用組成物については文献未
 載である。

発明が解決しようとする問題点

無定型及び結晶性のCV-159をカルボキシメチル
 セルロース、メチルセルロースなどの水溶液に懸
 濁した懸濁剤を経口投与した場合、無定型の方が
 バイオアベイラビリティに富むが、無定型
 CV-159を通常の製剤用添加剤を用いて調製した普
 通製剤においては懸濁剤に比べてバイオアベイラ
 ビリティが1/5 ~ 1/10に低下することが本発明
 者らの実験によって判った。一般に、医薬品は錠

産業上の利用分野

本発明は血圧降下作用を有する1,4-ジヒドロ
 ピリジン化合物の一種である1,4-ジヒドロ-2,6-
 ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-メトキシカ
 ルボニル-ピリジン-5-カルボン酸6-(5-フェニ
 ル-3-ピラゾリルオキシ)-ヘキシルエステル(以
 下CV-159と謂う。)の製剤用組成物に関する。



従来の技術

従来、1,4-ジヒドロピリジン化合物としてニフ
 ェジピン、ニカルジピンなどがよく知られており、
 それらに親水性又は難溶性の高分子基剤や界面活
 性剤などを適宜配合しバイオアベイラビリティ
 (bioavailability; 生物学的利用率)の向上を目的
 とする種々の製剤用組成物が知られている。

剤、カプセル剤、顆粒剤などの服用しやすい普通
 製剤が好まれる。そこで、CV-159が医薬品として
 開発されるためには普通製剤に調製してもバイオ
 アベイラビリティの低下をまねかず、むしろ向
 上し、しかも薬効を持続させる製剤用組成物が望
 まれる。

問題点を解決するための手段

本発明の目的は新しいタイプの1,4-ジヒドロ
 ピリジン化合物であるCV-159のバイオアベイラ
 ビリティを向上させかつ有効血中濃度を維持し、
 作用を緩和にしつつ長い治療効果を発揮する製剤
 用組成物を提供することである。

本発明者らは、CV-159と水溶性高分子基剤、所
 望によっては界面活性剤を配合した組成物(組成
 物Aと称す。)、CV-159とpHに依存して溶解する
 高分子基剤(以下pH依存性基剤と謂う。)、所望
 によっては界面活性剤を配合した組成物(組成物
 Bと称す。)及び組成物Aと組成物Bを混合した
 組成物(組成物Cと称す。)が慣用な賦形剤を添
 加して成形した普通製剤においても動物を用いた

経口投与実験によって優れた吸収性及び持続性を有することを見出し本発明を完成した。組成物A及び組成物Bはともに吸収性に富み、特に組成物Aは速吸収性であり、組成物Bは遅吸収性であるのでAとBを混合した組成物Cは吸収性かつ持続性の両面において優れた薬効が期待される。よって、速効性を望む時は組成物Aを、遅効性を望む時は組成物Bを、両方の特徴を生かし持続性を期待する時は組成物Cを使用すればよく、患者の症状によって適宜に使い分けることができるので、本発明組成物は医薬品として理想的な製剤用組成物と言える。使用されるCV-159は特開昭 60-139688号公報記載の無定型粉末はもちろん、結晶性のものであっても同等の効果をもたらす。

本発明の製剤用組成物は、CV-159と水溶性高分子基剤又はpH依存性基剤、必要によってはさらに界面活性剤を有機溶剤に溶解し、得られた溶液を減圧乾燥、凍結乾燥、噴霧乾燥などによって溶媒を除去して粒状あるいは粉末状物とするか、又は小粒子状の賦形剤に噴霧被覆、あるいは溶液を賦

形剤に練合したのち乾燥することによって顆粒状物にすることができる。また、加熱溶融法によって固形物とし必要に応じて粉碎して粉末状物と成すことができる。そして、この粉末状又は顆粒状の組成物は通常の製剤用添加剤を用いて普通製剤、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤などに製剤化することができる。

本発明の水溶性高分子基剤としてはポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール（分子量 2,000以上）、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ビニルピロリドン・ビニルアセテートコポリマーなどを1種又は2種以上組合せて使用する。

pH依存性基剤としては弱酸性乃至アルカリ性の水溶液及び有機溶剤（CV-159を溶解する溶剤に限る。）に可溶であればよく、特にメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキ

シプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、セルロースアセテート-N,N--ジ-n-ブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートマレエート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン・アクリル酸コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロースなどを1種又は2種以上組合せて使用するのが好ましい。また、界面活性剤としてはソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレエート、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチン、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロック重合体などを1種又は2種以上組合せて使用するとよい。

次に、本発明の製剤用組成物の製造法について

説明する。

（組成物A及びBの製造法）

結晶性又は無定型のCV-159と水溶性高分子基剤又はpH依存性基剤、さらに必要に応じて界面活性剤を有機溶剤に溶解する。溶剤としてはCV-159及び使用する基剤を溶解し得るものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、クロロホルム、ジクロルメタン、酢酸エチルなどを単独又は適宜混合して使用する。CV-159と水溶性高分子基剤又はpH依存性基剤との混合比率（重量比）は1:0.2～1:10、好ましくは1:0.5～1:5であり、使用する基剤の特性によって随時決定する。界面活性剤の使用量は特に制限はないが、薬物と基剤の重量和に対し15%以下が好ましい。

このようにして得られたCV-159、水溶性高分子基剤又はpH依存性基剤、所望によってはさらに界面活性剤を含有する溶液を減圧乾燥、凍結乾燥、噴霧乾燥などにより溶媒を除去し、必要に応じて粉碎することによって粒状もしくは粉末状となす

か、又は乳糖、ショ糖、セルロース、デンプンなどの一般的な賦形剤の小粒子状核に流動層コーティング法、遠心流動コーティング法、パンコーティング法などによって噴霧被覆するか、もしくは溶液と賦形剤を練合したのち乾燥することによって顆粒状に成形する。また、結晶性又は無定形のCV-159とポリエチレングリコールのような低融点基剤とを加熱溶融し、冷却することによって固形物と成し、必要に応じてこれを粉砕すれば粉末状にすることができる。

(組成物Cの製造法)

上記方法で製造した粉末状又は顆粒状の組成物A及び組成物Bを適宜選択し、混合して組成物Cを得る。組成物Aが速吸収性に、Bが遅吸収性に富んでいるので目的に応じて調製すればよいが、組成物AとBの混合比率が1:1～1:10の範囲において両方の効果が効率よく発揮できる。

このようにして得られた組成物A、B及びCは通常用いられる製剤用添加剤を用いて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤などの経口投与製剤に

することができる。製剤用添加剤としては、セルロース、乳糖、ショ糖、マンニット、ソルビット、でんぶん類（じゃがいも、とうもろこし、米、麦など）、ゼラチン、トラガントゴム、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ポリエチレングリコール、ポリソルベートなどを剤型に従って適宜使用する。

作用

本発明の製剤用組成物の効果、特徴を確認するため、ビーグル犬を用いて血中濃度を経時的に測定した。

一夜絶食した体重 8～12kgのビーグル犬に、後述実施例で製造したCV-159を30mg相当含有する錠剤、カプセル剤又は顆粒剤を経口投与し、投与後1,2,3,4,6,8時間経過時におけるCV-159の血中濃度を測定した。比較製剤として、無定型CV-159の懸濁剤（イ）、無定型CV-159の普通製剤（ロ）及

び結晶性CV-159の懸濁剤（ハ）を下記の通り調製し、CV-159の30mg相当量を経口投与した。

血中濃度の測定は血漿を前処理しCV-159を抽出したのち、ODS(オクタデシルシリル化した充填剤)カラムを用いて高速液体クロマトグラフィー法によって行った。

比較製剤（イ）

60mgの無定型CV-159を 0.5% メチルセルロース水溶液 100mlに懸濁して懸濁剤を調製した。

比較製剤（ロ）

1gの無定型CV-159を乳糖10g、カルボキシメチルセルロースカルシウム 0.55g及びステアリン酸マグネシウム 0.055gとメノウ鉢中で十分混合し、CV-159を30mg含有する錠剤を製した。

比較製剤（ハ）

60mgの結晶性CV-159を 0.5% メチルセルロース水溶液 100mlに懸濁して懸濁剤を調製した。

各経過時間における血中濃度及びパラメーターは次表の通りである。

項 目		血 中 濃 度 (ng/ml)						パ ラ メ ー タ ー		
製 剤	組成物 タイプ	1時間	2時間	3時間	4時間	6時間	8時間	T _{max} (*1)	C _{max} (*2)	AUC (*3)
実施例1	A	114.2	82.3	48.0	23.1	16.5	7.0	1.3	118.8	336
2	B	ND(*4)	4.0	24.2	41.1	24.7	8.7	4.7	36.6	146
3	C	26.4	29.2	28.8	15.9	19.2	9.2	2.3	37.1	179
4	B	5.0	32.9	38.2	21.4	14.5	9.4	2.7	46.5	185
5	A	87.2	44.9	16.6	16.1	6.8	1.8	1.0	87.2	192
6	C	22.1	21.7	26.7	14.1	10.5	5.0	3.0	38.0	133
7	A	112.4	52.9	27.1	15.7	7.7	3.5	1.0	112.4	242
8	B	2.9	15.1	30.5	34.9	20.6	12.2	3.7	44.4	197
9	C	22.2	16.1	31.6	17.8	12.1	6.8	2.3	35.9	152
10	B	29.8	36.6	23.8	15.0	7.9	5.0	1.7	59.6	152
比較製剤 (イ)		52.0	36.0	20.7	10.8	5.1	2.7	1.4	57.5	150
(ロ)		6.0	5.9	1.5	1.9	1.4	ND	1.7	6.9	16
(ハ)		1.1	0.8	0.5	ND	ND	ND	1.3	1.5	4

(*1)T_{max} : 最高血中濃度到達時間 (hr)

(*2)C_{max} : 最高血中濃度 (ng/ml)

(*3)AUC : 血中濃度時間曲線下面積 (ng・hr/ml)

(*4)ND : 検出不能 (not detectable)

発明の効果

以上の結果から次のことが判る。

- ① 水溶性高分子基剤を用いた組成物A(実施例 1, 5及び7)は短時間で最高血中濃度に達し、その濃度及び薬物吸収総量(AUC)において優れていた。
- ② pH依存性基剤を用いた組成物B(実施例 2, 4, 8及び10)は最高血中濃度到達時間が遅く、6時間、8時間後においても高い血中濃度を示した。
- ③ 組成物AとBの混合物である組成物C(実施例 3, 6及び9)は両者の特徴を効率よく表わした。従って、組成物AとBの混合比率を変えることによっていずれかの特徴を強く引き出すことができる。
- ④ 本発明組成物において、CV-159が結晶性、無定型のいずれであっても吸収性の特徴に差を生じなかった。
- ⑤ 本発明組成物から調製した製剤はいずれも

無定型CV-159の普通製剤[比較製剤 (ロ)]及び結晶性CV-159の懸濁剤[比較製剤 (ハ)]より最高血中濃度、薬物吸収総量において著しく優れ、バイオアベイラビリティが顕著に改善された。また、無定型CV-159の懸濁剤[比較製剤 (イ)]は組成物Aの速吸収性、組成物Bの遅吸収性及び組成物Cの持続性というそれぞれの特徴において明らかに劣っていた。

⑥ 以上の通り、組成物Aは速吸収性なので速効性を要する時、組成物Bは遅吸収性なので遅効性を要する時、組成物Cは両方の特性を生かしつつ持続性を要する時にそれぞれ好ましく使用できる。

次に、本発明組成物及びその普通製剤の製造法を実施例をもって説明する。実施例中で使用した無定型CV-159は特開昭 60-139688号公報記載の方法によって製造した。

実施例 1

140gの結晶性CV-159、ポリビニルピロリドン(PVP K-30, 和光純薬社製)420g及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(ニッコールT0-1

0,日光ケミカルズ社製)42gをアセトン1ℓに溶解し、得られた溶液を流動層コーティング装置に入れた結晶性乳糖420gに60℃の加熱下において噴霧乾燥して顆粒状物を得た。

次に、上記顆粒状物219g、乳糖75g、とうもろこしでんぶん35g、カルボキシメチルセルロースカルシウム17.5gおよびステアリン酸マグネシウム3.5gを十分混合し、圧縮成型してCV-159を30mg含有する重量350mgの錠剤を得た。

実施例2

20gの結晶性CV-159、2種類のメタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー〔オイドラギット(Eudragit)LおよびS、ローム・アンド・ハース社製〕を各10gさらにポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHC0-60,日光ケミカルズ社製)0.4gをエタノール150mlに溶解した。別に、とうもろこしでんぶん400g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを高速攪拌混合機中で混合し、先に調製した溶液を添加し十分混練した。この混練物を取り出し押出造粒機を用いて造粒し、

実施例5

15gの無定型CV-159、ヒドロキシプロピルセルロース60g及びショ糖脂肪酸エステル(DKエステルF-140、第一工業製薬社製)6gをエタノール360mlに溶解し、溶液を減圧乾燥し、得られた乾燥物を粉碎して粉末状物78gを得た。

次に、得られた粉末状物36.5g、乳糖75.8g及びタルク3.7gを十分混合し、カプセルに515mgずつ充填してCV-159を30mg含有するカプセルを調製した。

実施例6

実施例4で粉末状物79gと実施例5で得た粉末状物16gを混合して95gの粉末状物を得た。

この混合物に乳糖209g及びタルク16gを添加し、十分混合し、この混合物をカプセルに640mgずつ充填してCV-159を30mg含有するカプセルを調製した。

実施例7

10gの無定型CV-159及びポリエチレングリコール(分子量6,000)100gをガラス容器に入れ、70

さらに40℃で2時間通風乾燥してCV-159を4%含有する径1mmの顆粒を得た。30mgのCV-159は顆粒750mgに相当する。

実施例3

実施例1で得た顆粒状物18gと実施例2で得た顆粒状物250gを混合して268gの顆粒状物を得た。

これにとうもろこしでんぶん130g及びステアリン酸マグネシウム2.0gを添加し、十分混合し、この混合物をカプセルに960mgずつ充填してCV-159を30mg含有するカプセルを調製した。

実施例4

25gの結晶性CV-159、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HIP-55,信越化学社製)125g、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油150gをジクロルメタン-エタノール(4:1)の混合溶媒300mlに溶解し、この溶液を減圧乾燥し、得られた乾燥物を粉碎して、粉末状物155gを得た。

次に、得られた粉末状物66g、乳糖124g及びタルク10gを十分混合し、カプセルに600mgずつ充填してCV-159を30mg含有するカプセルを調製した。

で水浴上で融解混合したのち、この溶液を内径5mmのテフロンチューブに吸い上げ、室温で冷却固化させた後チューブを切り開き棒状の固形物を得た。この固形物の330mgを粉碎して粉末状物としてからカプセルに充填しCV-159を30mg含有するカプセルを調製した。

実施例8

140gの結晶性CV-159、セルロースアセテートフタレート(CAP,和光純薬社製)1120gをアセトン-エタノール(1:1)の混合溶媒9.6ℓに溶解し、この溶液を流動層コーティング装置に入れた結晶性乳糖420gに、60℃の加熱下において噴霧乾燥して顆粒状物を得た。

次に、上記顆粒状物360g、乳糖60g、とうもろこしでんぶん50g、カルボキシメチルセルロース25g及びステアリン酸マグネシウム5gを十分混合し、圧縮成型してCV-159を30mg含有する500mgの錠剤を得た。

実施例9

実施例7で得た固形物を粉碎して33gの粉末状

物を製し、これと実施例8で得た顆粒状物180gを混合して混合物213gを得た。

この混合物213g、とうもろこしでんぶん63g、合成ケイ酸アルミニウム15g及びタルク9gを十分混合し、圧縮成型してCV-159を30%含有する500%の錠剤を製した。

実施例10

700gの無定型CV-159、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL)525g及びポリオキシエチレン(40)モノステアレート(ニッコールHYS-40、日光ケミカルズ社製)15gをエタノール9ℓに溶解し、この溶液を流動層コーティング装置に入れた結晶性乳糖2.1kgに80℃の加熱下において噴霧乾燥して顆粒状物を得た。

つづいて、上記顆粒状物145g、乳糖80g、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム12gおよびステアリン酸マグネシウム2.4gを十分混合したのち、CV-159を30%含有する重量240%の錠剤を製した。